

Ocena bezpieczeństwa stosowania simvastatyny u osób z chorobą niedokrwienną serca i hipercholesterolemią

Mirosław Mastej¹, Małgorzata Jurecka¹ i Małgorzata Remiszewska²

¹Dział Medyczny firmy Schwarz Pharma, Łomianki

²Zakład Farmakologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa

Simvastatin Safety Study in patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia

Background: *Simvastatin has been used for years in the treatment of hyperlipidemia and coronary heart disease prevention. The aim of this study was to evaluate the safety profile of simvastatin during two months therapy. Special care was taken to observe side effects connected with musculoskeletal system.*

Material and methods: *Level of total plasma cholesterol was measured in 6941 male and female patients from 476 out-patient clinics in Poland with coronary heart disease, aged $56 \pm \pm 9$ years. Total cholesterol level > 200 mg/dl was considered a criterion for treatment either with diet alone or with diet and simvastatin. The way of treatment was chosen by a treating physician.*

The group treated with simvastatin consisted of 5020 patients. They were given 20 mg simvastatin once daily in the evening. Additionally they were given written instructions concerning healthy diet and were asked to fill in a questionnaire, in which they were to report on their diet every day. During the whole treatment accounts of adverse effects were collected and analysed. After two months, at the end of the study, total plasma cholesterol was measured again and data on dietary compliance was collected. Such information was received from 4901 patients.

Results: *During the simvastatin treatment adverse events were observed in 207 patients (4.1% of 5020 treated). Some patients reported more than one type of adverse event. The total number of all adverse events was 314, of them 203 were considered as potentially related to simvastatin and were recorded in 169 treated patients (3.4%). In 36 patients (0.7%) adverse events concerned musculoskeletal system. Adverse events were transient and ceased spontaneously or after the therapy was stopped.*

Termination of treatment caused by adverse events was observed in 60 patients (1.2%).

After two months of treatment with simvastatin, total cholesterol level ≤ 200 mg/dl was achieved in 48.5% (2376) of patients. The mean dietary compliance ratio was 54%. The dietary compliance ratio was higher ($p < 0.05$) in patients who achieved normalisation of total plasma cholesterol.

Adres do korespondencji: Dr med. Mirosław Mastej

Dział Medyczny firmy Schwarz Pharma

ul. Dolna 21, 05–092 Łomianki

Nadesłano: 13.01.2003 r. Przyjęto do druku: 15.01.2003 r.

Badanie sfinansowano z funduszy firmy Schwarz Pharma

Sp. z o.o., ul. Dolna 21, 05–092 Łomianki.

The analysis of cholesterol concentrations in subgroups created according to dietary compliance ratio (dietary compliance ratio > 50% was considered satisfactory) showed greater reduction in cholesterol levels among patients who followed dietary instructions.

Conclusions: *Simvastatin used in Polish patients is well tolerated, which is proven by low incidence and mild type of adverse reactions. After two months of treatment with simvastatin in almost half of the patients (48.5%) total plasma cholesterol level was decreased to ≤ 200 mg/dl. The use of simvastatin and low cholesterol diet enhances lipid lowering effect and the rate of cholesterol reduction depends on dietary compliance.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 29–36)

simvastatin, total cholesterol, diet

Wstęp

Simvastatyna jest lekiem od wielu lat stosowanym w terapii hiperlipidemii oraz profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Liczne badania kliniczne dostarczyły przekonujących dowodów świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie podawania simvastatyny jako podstawowego leku hipolipemizującego [1–3]. Obniżenie stężenia cholesterolu zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Redukcja ryzyka, oceniana w różnych badaniach, wyniosła około 30% w porównaniu z placebo [4–6]. Ustalono także potencjalne działania niepożądane, związane z zastosowaniem simvastatyny [1].

Nagle lub nadmierne zahamowanie syntezy cholesterolu z równoczesnym jego niedoborem w diecie może być przyczyną zaburzenia homeostazy organizmu, a w konsekwencji prowadzić do niekorzystnych następstw, na przykład rabdomiolizy [1, 4]. W badaniach klinicznych postulowano możliwość rozpadu błony komórki mięśniowej, którego głównym wskaźnikiem jest zwiększona aktywność kinazy kreatyninowej we krwi, jako następstwo stosowania statyn [7]. Jeszcze niedostatecznie zbadano wpływ różnic żywieniowych i dostępnych składników pokarmowych w poszczególnych krajach czy regionach geograficznych.

Celem niniejszego badania była ocena bezpieczeństwa simvastatyny stosowanej łącznie z dietą niskocholesterolową w warunkach polskich.

Materiał i metody

Ocenie poddano 6941 pacjentów obojga płci w wieku średnio $55,7 \pm 9$ lat z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca — 3828 kobiet (średnia wieku $56,6 \pm 9$ lat) oraz 3113 mężczyzn (średnia wieku $54,6 \pm 9$ lat). Badanie przeprowadzono w okresie od września 2001 do czerwca 2002 roku.

Decyzję o włączeniu chorych do badania podejmowali lekarze leczenia otwartego z 476 ośrodków z całej Polski, na podstawie wcześniejszych danych z historii choroby pacjenta. Podczas wizyty wstępnej przeprowadzono badanie ogólne i oznaczono stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu (TC, *total cholesterol*) za pomocą testu paskowego Accutrend GTC (Roche Diagnostics). Określenie stężenia TC tą metodą umożliwia jego ocenę w zakresie 150–300 mg/dl.

U 5295 chorych stężenie TC było większe niż 200 mg/dl (grupa B). W tej grupie lekarz zalecał stosowanie diety niskocholesterolowej (wg NCEP, *National Cholesterol Education Programme*) [8] oraz mógł rozważyć rozpoczęcie leczenia badanym preparatem simvastatyny w dawce 20 mg, podawanej jednorazowo wieczorem. Simvastatynę zastosowano u 5020 pacjentów (grupa B2).

Podczas wizyty wstępnej u 1646 pacjentów stężenie TC wynosiło ≤ 200 mg/dl (grupa A). W tej grupie lekarz prowadzący zdecydował o rozpoczęciu leczenia simvastatyną u 21 osób (grupa A2).

Podział chorych uczestniczących w badaniu na grupy i podgrupy na podstawie uzyskanych wartości stężenia cholesterolu podczas wizyty wstępnej oraz sposób leczenia simvastatyną przedstawiono w tabeli 1.

Każdy pacjent włączony do badania otrzymał pisemną informację o diecie NCEP oraz ankietę, w której codziennie odnotowywał stosowanie się do zaleceń dietetycznych. Dane z ankiety były podstawą do oznaczenia współczynnika przestrzegania diety (WPD), który określał liczbę dni stosowania diety w stosunku do liczby dni obserwacji i wyrażony był w procentach.

$$\text{WPD} = \frac{\text{Liczba dni przestrzegania diety}}{\text{Liczba dni stosowania leku}} \times 100\%$$

Tabela 1. Podział badanej grupy zależnie od wartości stężenia cholesterolu (TC) i zastosowanego leczenia
Table 1. Studied groups according to cholesterol level (TC) and applied treatment

	Grupa	Liczba badanych (n = 6941)	Podgrupy w zależności od włączenia simwastatyny	Liczebność podgrup
Liczba osób z TC ≤ 200 mg/dl podczas wizyty wstępnej	A	n = 1646 (23,7%)	A1 — nie włączono leku A2 — włączono lek	1625 (99,2% A) 21 (0,8% A)
Liczba osób z TC > 200 mg/dl podczas wizyty wstępnej	B	n = 5295 (76,3%)	B1 — nie włączono leku B2 — włączono lek	275 (5,2% B) 5020 (94,8% B)

Chorzy zakwalifikowani do leczenia aktywnego otrzymywali nieodpłatnie simwastatinę na okres 2 miesięcy (60 tabletek po 20 mg). W trakcie stosowania leku pacjenci zgłaszali lekarzowi wszelkie zdarzenia niepożądane (*adverse events*). Przyczynowo-skutkowej kwalifikacji zdarzenia i jego związku z lekiem dokonywano na podstawie opinii lekarza nadzorującego przebieg leczenia u danego chorego. W wypadku istnienia związku przyczynowo-skutkowego lub braku możliwości wykluczenia go klasyfikowano dane zdarzenie jako działanie niepożądane związane z lekiem (*adverse drug reaction*).

Po upływie 2 miesięcy podczas wizyty końcowej powtórnie badano pacjenta, oznaczano stężenie TC oraz przeprowadzano wywiad i ocenę tolerancji leku za pomocą szczegółowego formularza.

Zebrane informacje wprowadzono do komputerowej bazy danych (oprogramowanie FoxPro) i opracowano statystycznie (oprogramowanie Statistica). Za poziom istotności przyjęto 0,05.

Wyniki

Wśród 5020 pacjentów, u których stężenie TC było większe od 200 mg/dl i leczono ich simwastatiną, odnotowano 314 zdarzeń niepożądanych u 207 badanych (4,1% osób). U 54 leczonych (1,1%) dotyczyły one układu mięśniowo-szkieletowego. U niektórych chorych wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie, dlatego ich liczba jest większa od liczby pacjentów, u których je odnotowano.

Działania niepożądane, czyli zdarzenia, które uznano za potencjalnie związane z lekiem, wystąpiły u 169 pacjentów (3,4%), a ich suma wyniosła 203. Miały one charakter przejściowy i ustąpiły samoistnie lub po zaprzestaniu stosowania leku. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w obrębie układu pokarmowego. Były to głównie nudności, bóle brzucha i objawy dyspeptyczne. Dane dotyczące działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych w grupie 5020 leczonych simwastatiną

Table 2. Adverse drug reactions in the group of 5020 treated with simvastatin

Układ	Liczba działań niepożądanych	Odsetek wszystkich działań niepożądanych
Mięśniowo-szkieletowy	42	20,7%
Nerwowy	47	23,2%
Reakcje typu nadwrażliwości	5	2,5%
Pokarmowy	78	38,4%
Skóra	15	7,4%
Inne, w tym zaburzenia w wynikach laboratoryjnych	16	7,9%
Suma wszystkich działań	203	100%

W obrębie układu mięśniowo-szkieletowego za potencjalnie związane z lekiem uznano 42 działania niepożądane. Odnotowano je u 36 osób, czyli u 0,7% leczonych simwastatiną, a ich nasilenie było niewielkie. Działania niepożądane ustąpiły samoistnie lub po zaprzestaniu stosowania leku. Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów dolegliwościami były bóle mięśni. U żadnego z 5020 badanych lekarz nie stwierdził rabdomiolizy. Przegląd działań niepożądanych w układzie mięśniowo-szkieletowym przedstawiono w tabeli 3.

Kontynuację terapii po zakończeniu badania zakończyło 4579 osobom (91%). U 441 pacjentów zaprzestano dalszego leczenia simwastatiną, czego przyczyny przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Działania niepożądane w układzie mięśniowo-szkieletowym**Table 3.** Adverse drug reactions in musculoskeletal system

Układ mięśniowo-szkieletowy	Liczba działań niepożądanych	Odsetek wszystkich działań niepożądanych
Kurcze mięśni	12	28,6%
Ból mięśni	25	59,5%
Rabdomioliza	0	0%
Inne	5	11,9%
Suma wszystkich działań	42	100%

Tabela 4. Przyczyny zaprzestania leczenia simwastatyną**Table 4.** Reasons of simvastatin treatment discontinuation

Przyczyna	Razem (n = 441)	Odsetek
Działania niepożądane zmuszające do odstawienia leku w okresie 2-miesięcznej terapii	60	1,2%
Rezygnacja z badania na własną prośbę	34	0,7%
Lek zbyt drogi do dalszego leczenia	3	0,06%
Inne przyczyny/brak danych	344	6,8%

Analizie poddano też wyniki stężenia TC u pacjentów i dane dotyczące przestrzegania zaleceń dietetycznych.

Podczas wizyty wstępnej stężenie TC powyżej 200 mg/dl odnotowano u 76% wszystkich ocenianych pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w tabeli 5.

Spośród 5295 osób ze stężeniem TC > 200 mg/dl leczeniu simwastatyną poddano 5020 chorych, a końcowe dane na temat wartości stężenia TC i przestrzegania diety uzyskano u 4901 badanych. U 2376 osób (48,48%) uzyskano redukcję stężenia TC do wartości równej lub mniejszej niż 200 mg/dl (tab. 6).

Nie zaobserwowano wpływu płci i wieku na skuteczność simwastatyny. Średnia wieku w podgrupie, w której osiągnięto redukcję stężenia TC ≤ 200 mg/dl podczas wizyty końcowej była identyczna jak w podgrupie z wyższym stężeniem TC (tab. 7).

Tabela 5. Liczba pacjentów podczas wizyty wstępnej w zależności od wartości stężenia cholesterolu całkowitego (TC) w osoczu**Table 5.** Baseline subgroup division according to cholesterol level (TC)

Stężenie TC [mg/dl]	Wizyta wstępna	
	Liczba pacjentów (n = 6941)	Odsetek
≤ 200	1646	23,7%
> 200	5295	76,3%

Tabela 6. Odsetek przypadków normalizacji stężenia cholesterolu całkowitego (TC) po 2 miesiącach leczenia w grupie osób przyjmujących simwastatynę i stosujących dietę niskocholesterolową**Table 6.** Prevalence of cholesterol level (TC) normalization after 2 months treatment with simvastatin and NCEP diet

	Liczba osób
Stężenie TC podczas wizyty końcowej > 200 mg/dl	2525 (51,5%)
Stężenie TC podczas wizyty końcowej ≤ 200 mg/dl	2376 (48,5%)
Razem	4901 (100%)
Brak pomiaru stężenia TC lub danych o diecie	119

Tabela 7. Podział badanych według płci i wieku z uwzględnieniem wartości stężenia cholesterolu całkowitego (TC) podczas wizyty końcowej**Table 7.** Gender and age comparison of groups according to cholesterol level (TC)

	Wiek [lata]	
Stężenie TC podczas wizyty końcowej > 200 mg/dl	Ogółem	56 ± 9
	Kobiety	58 ± 9
	Mężczyźni	55 ± 9
Stężenie TC podczas wizyty końcowej ≤ 200 mg/dl	Ogółem	56 ± 9
	Kobiety	57 ± 8
	Mężczyźni	55 ± 9

Analiza liczebności w podgrupach, utworzonych według wartości stężeń TC w przedziałach co 20 mg/dl, potwierdziła skuteczność simwastatyny. Podczas wizyty końcowej widoczne było zmniejszenie liczebności osób w przedziałach z wyższym stę-

Tabela 8. Rozkład stężenia cholesterolu całkowitego (TC) podczas wizyty wstępnej**Table 8.** Distribution of cholesterol level (TC) at baseline

Stężenie TC [mg/dl]	Liczba osób	Liczebność skumulowana	Frakcja	Frakcja skumulowana
200–220	349	349	7,0%	7,0%
220–240	735	1084	14,6%	21,6%
240–260	1113	2197	22,2%	43,8%
260–280	1118	3315	22,3%	66,0%
280–300	907	4222	18,1%	84,1%
> 300	798	5020	15,9%	100,0%

Tabela 9. Rozkład stężenia cholesterolu całkowitego (TC) podczas wizyty końcowej**Table 9.** Distribution of cholesterol level (TC) at final visit

Stężenie TC [mg/dl]	Liczba osób	Liczebność skumulowana	Frakcja	Frakcja skumulowana
≤ 160	319	319	6,5%	6,5%
160–180	579	898	11,8%	18,3%
180–200	1276	2174	26,0%	44,3%
200–220	1270	3444	25,9%	70,3%
220–240	646	4090	13,2%	83,5%
240–260	458	4548	9,3%	92,8%
260–280	214	4762	4,4%	97,2%
280–300	89	4851	1,8%	99,0%
> 300	50	4901	1,0%	100,0%

żeniem TC i zwiększenie liczebności w podgrupach z niższym stężeniem TC. Rozkład liczebności osób w grupie B2 według powyższego podziału podczas wizyty wstępnej przedstawiono w tabeli 8, a podczas wizyty końcowej — w tabeli 9.

W analizie przestrzegania diety tę samą grupę badanych (n = 4901) podzielono na dwie podgrupy, kierując się wartością WPD. Jako granicę zadowalającego przestrzegania diety arbitralnie przyjęto wartość WPD > 50%.

Średnia wartość WPD w całej ocenianej grupie wyniosła 54%. Stwierdzono, że u 76% leczonych WPD wyniósł powyżej 50%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 10.

Płeć badanych nie miała wpływu na różnice w przestrzeganiu zaleceń dietetycznych (tab. 11).

Wśród chorych, u których po 2 miesiącach uzyskano stężenie TC mniejsze lub równe 200 mg/dl, odsetek badanych z „dobrym przestrzeganiem diety” wyniósł 80% i był znamienne wyższy ($p < 0,05$) od uzyskanego przez tych, u których nie zanotowano normalizacji stężenia TC (73%). Wyniki przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 10. Ocena przestrzegania diety niskocholesterolowej przez pacjentów**Table 10.** Adherence to NCEP diet factors

	Liczba ocenianych chorych	WPD
Grupa	4901 (100%)	54%
WPD > 50%	3738 (76%)	80%*
WPD ≤ 50%	1163 (24%)	28%

WPD — współczynnik przestrzegania diety; * $p < 0,05$

Dyskusja

Simwastatyna uważana jest za lek bezpieczny, a wyniki prezentowanego badania w pełni potwierdzają słuszność tego stwierdzenia. Odsetek działań niepożądanych odnotowanych w badaniu był zbliżony do uzyskanego w innych próbach klinicznych [1, 6], a kontynuowanie terapii simwastatyną po 2-miesięcznym okresie leczenia u 91% badanych świadczy o dobrej tolerancji leku przez pacjentów. Na

Tabela 11. Wpływ płci na przestrzeganie diety niskocholesterolowej**Table 11.** Influence of gender upon NCEP diet adherence

	WDP > 50%	WDP ≤ 50%
Ogółem	80% ± 13%	28% ± 20%
Kobiety	80% ± 13%	28% ± 20%
Mężczyźni	79% ± 13%	29% ± 19%

WPD — współczynnik przestrzegania diety

Tabela 12. Przestrzeganie diety niskocholesterolowej a wielkość redukcji stężenia cholesterolu całkowitego (TC)**Table 12.** NCEP diet adherence and cholesterol level (TC) reduction

	Odsetek badanych przestrzegających dietę (WPD > 50%)
Stężenie TC > 200 mg/dl podczas wizyty końcowej (2525 osób)	72,5%*
Stężenie TC ≤ 200 mg/dl podczas wizyty końcowej (2376 osób)	80,3%*

WPD — współczynnik przestrzegania diety; *p < 0,05

szczególność uwagi zasługuje fakt, że działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego wystąpiły jedynie u 0,7% leczonych.

Zamieszczone w *Physicians' Desk Reference* [9] wyniki badań przedrejestracyjnych wykazują konieczność zaprzestania podawania leku z powodu działań niepożądanych u 1,4% leczonych. Wyniki autorów okazały się pod tym względem zbliżone. Odstawienie leku było konieczne u 1,2% pacjentów.

Zwiększenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia jest istotnie związane z nadwagą, miażdżycą i hiperlipidemią. Jednym z pośrednich wyznaczników ryzyka występowania choroby wieńcowej jest stężenie TC we krwi [10–12].

Wyniki licznych badań klinicznych pokazują, że obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu

i utrzymanie go w wyznaczonych granicach redukuje ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego [2, 13, 14]. Efekt taki można osiągnąć, zlecając pacjentom odpowiednią dietę z obniżoną zawartością cholesterolu i modyfikację stylu życia, ze zwiększeniem aktywności fizycznej. Jeżeli uzyskane rezultaty nie są zadowalające, zgodnie z zaleceniami, wdraża się leczenie farmakologiczne [8]. Statyny należą do najskuteczniejszych leków hipolipemizujących [2, 7, 14–16]. Ich skuteczność potwierdzono zarówno w zakresie redukcji stężenia cholesterolu, jak i w zmniejszaniu ryzyka odległych powikłań sercowo-naczyniowych [1, 17–20].

W niniejszym badaniu już po 2-miesięcznej terapii u prawie 50% pacjentów uzyskano obniżenie stężenia cholesterolu do wartości zalecanych. Na podstawie analizy wielkości redukcji stężenia TC potwierdzono dodatkowe korzyści z równoczesnego stosowania diety niskocholesterolowej i simwastatyny. Stwierdzono także znamienne różnice stężenia TC między grupą osób dobrze przestrzegających wskazań dietetycznych a grupą pacjentów słabo stosujących się do tych zaleceń.

Wyniki badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) wskazywały na większe korzyści z leczenia simwastatyną u mężczyzn niż u kobiet [1]. Wyniki autorów niniejszego badania dotyczące wpływu simwastatyny na stężenie TC nie potwierdzają takich różnic.

Wnioski

1. Simwastatyna, stosowana w polskich warunkach populacyjnych i żywieniowych, jest bardzo dobrze tolerowana przez chorych, co wyraża się niskim odsetkiem i łagodnym charakterem działań niepożądanych u leczonych pacjentów.
2. Po 2-miesięcznej terapii simwastatyną prawie u połowy leczonych (48,5%) uzyskano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu do wartości ≤ 200 mg/dl.
3. Równoczesne stosowanie diety niskocholesterolowej i simwastatyny nasila ich wzajemne działanie hipolipemizujące, a wielkość redukcji stężenia cholesterolu całkowitego jest zależna od stopnia przestrzegania diety.

Streszczenie

3S

Wstęp: Simwastatyna jest lekiem stosowanym od wielu lat w terapii hiperlipidemii i profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Celem badania była ocena bezpieczeństwa przyjmowania simwastatyny podczas 2-miesięcznej terapii. Szczególną uwagę zwrócono na działania niepożądane w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego.

Materiał i metody: U 6941 pacjentów obojga płci (z 476 ośrodków leczenia otwartego w całej Polsce) z chorobą niedokrwinną serca, w wieku średnio 56 ± 9 lat, przeprowadzono przesiewowy pomiar stężenia cholesterolu całkowitego (TC) w osoczu krwi. Kryterium ewentualnego wdrożenia leczenia dietetycznego lub dietetycznego w połączeniu z simwastatyną stanowiło stężenie TC w osoczu krwi wynoszące powyżej 200 mg/dl, a o sposobie postępowania decydował lekarz prowadzący.

Leczeniem simwastatyną objęto 5020 chorych, którzy otrzymali lek w dawce 20 mg, podawany raz dziennie wieczorem. Dodatkowo otrzymali oni pisemne zalecenia dietetyczne oraz ankietę, w której codziennie zaznaczali ich przestrzeganie. Przez cały okres leczenia pacjenci zgłaszali występowanie zdarzeń niepożądanych, które następnie poddawano analizie przyczynowo-skutkowej. Po 2 miesiącach, podczas wizyty końcowej, ponownie oznaczono stężenie TC oraz zebrano informacje na temat przestrzegania diety. Dane takie uzyskano od 4901 badanych.

Wyniki: W okresie 2 miesięcy stosowania simwastatyny przez 5020 leczonych zdarzenia niepożądane odnotowano u 207 osób (4,1% badanych). U niektórych pacjentów stwierdzono więcej niż jeden rodzaj zdarzenia. Suma wszystkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 314. Za potencjalnie związane z simwastatyną uznano 203 zdarzenia, zanotowane u 169 leczonych (3,4%), w tym u 36 (0,7%) dotyczyły one układu mięśniowo-szkieletowego. Działania miały charakter przejściowy i ustąpiły samoistnie bądź po zaprzestaniu stosowania leku.

U 60 chorych (1,2% osób poddanych terapii) podawanie simwastatyny przerwano z powodu działań niepożądanych.

Po 2 miesiącach leczenia simwastatyną stężenie TC ≤ 200 mg/dl uzyskano u 2376 pacjentów (48,5%). Średni współczynnik przestrzegania diety (WPD) wyniósł w całej grupie 54% i był statystycznie wyższy ($p < 0,05$) u osób, u których doszło do normalizacji stężenia TC.

Analiza stężenia TC w podgrupach wyodrębnionych według wartości współczynnika WPD (wartość powyżej 50% przyjęto jako granicę zadowalającego przestrzegania diety) wykazała większą redukcję stężenia TC u chorych, którzy stosowali się do zaleceń dietetycznych.

Wnioski: Simwastatyna, stosowana w polskich warunkach populacyjnych i żywieniowych, jest bardzo dobrze tolerowana — odnotowano niski odsetek i łagodny charakter działań niepożądanych. Po 2-miesięcznym okresie leczenia u prawie połowy pacjentów (48,5%) uzyskano obniżenie stężenia TC w osoczu do wartości ≤ 200 mg/dl. Równoczesne stosowanie diety niskocholesterolowej i simwastatyny nasila ich wzajemne działanie hipolipemizujące, a wielkość redukcji stężenia TC jest zależna od stopnia przestrzegania diety. (Folia Cardiol. 2003; 10: 29–36)

simwastatyna, cholesterol całkowity, dieta

Piśmiennictwo

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.

3. Gaw A. Simvastatin: building on success. *Hosp. Med.* 2001; 62: 29–32.
4. Jacobson T.A. “The lower the better” in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 549–554.
5. Thuraisingham S., Tan K.H., Chong K.S., Yap S.F., Pasamanikam K. A randomised comparison of simvastatin versus simvastatin and low cholesterol diet in treatment of hypercholesterolaemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 78–84.
6. Ross S.D., Allen I.E., Connely J.E. i wsp. Clinical outcomes in statin treatment trials. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1793–1802.
7. Auer J., Berent R., Eber B. Lessons learned from statin trials. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 277–280.
8. Posumowanie Trzeciego Raportu Zespołu Ekspertów Narodowego Programu Edukacyjnego na temat Profilaktyki Cholesterolowej (NCEP) do spraw Wykrywania, Oceny i Leczenia Zwiększonego Stężenia Cholesterolu we Krwi u Osób Dorosłych. *JAMA-PL* 2001; 3: 489–504.
9. Physicians’ Desk Reference. 53 Edition; Medical Economics Company Inc. at Montvale 1999; 1925.
10. Stamler J., Daviglus M.L., Garside D.B., Dyer A.R., Greenland P., Neaton J.D. Wyjściowe stężenia cholesterolu w surowicy a odległa umieralność z powodu choroby wieńcowej, chorób układu krążenia oraz umieralność ogólna i spodziewana długość życia na podstawie badania trzech kohort młodych mężczyzn. *JAMA-PL* 2001; 3: 577–586.
11. Beckett N., Nunes M., Bulpitt C. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000; 14: 397–405.
12. Lee T.H., Cleeman J.I., Grundy S.M. i wsp. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2000; 283: 94–98.
13. Muldoon M.F., Manuck S.B., Mendelsohn A.B., Kaplan J.R., Belle S.H. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322: 11–15.
14. Gould A.G., Rossouw J.E., Santanello N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
15. Waters D.D. What do the statin trials tell us? *Am. J. Manag. Care* 2001; 7 (supl. 5): S138–S143.
16. Clifton P.M., Noakes M., Nestel P.J. Gender and diet interactions with simvastatin treatment. *Atherosclerosis* 1994; 110: 25–33.
17. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
18. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
19. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
20. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.